

# Evidencia clínica: síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria relacionado con criptococos en pacientes con infección avanzada por VIH

## *Clinical evidence: immune reconstitution inflammatory syndrome related to cryptococcosis in patients with advanced HIV infection*

### AUTORES

#### Camilo García Espada

M.D- Egresado, Universidad Libre seccional Cali, Colombia. <https://orcid.org/0009-0006-2309-4865>

#### Daniela Gutiérrez Payares

M.D- Egresada, Universidad Libre seccional Cali, Colombia. <https://orcid.org/0009-0005-2970-0531>


#### Aura Lizeth Bastidas

Mora M.D- Egresada, Universidad Libre seccional Cali, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-3337-7424>

#### Autor de

#### Correspondencia:

#### Camilo García Espada.

 [camilogarciaespada@gmail.com](mailto:camilogarciaespada@gmail.com)

#### Tipo de artículo:

Carta al editor.

#### Sección:

Medicina.

**F. recepción:** 30-08-2024

**F. aceptación:** 07-10-2024

**DOI:** 10.5281/zenodo.13942184

**DOI:** 10.5281/zenodo.13942184

García-Espada, C. Gutiérrez-Payares, D. Bastidas-Mora, A.L

*“Evidencia clínica: Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria relacionado con Criptococos en pacientes con infección avanzada por VIH”*

SANUM 2023, 8(4) 130-133

### Sr. editor:

Voluntariamente como autores, se envía este documento de reflexión para todos los médicos y trabajadores de la salud en donde recordar y escribir sobre la importancia de no olvidar que el tratamiento y manejo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune relacionado con criptococos en pacientes con VIH avanzado es un desafío.

Se puede creer de forma incierta que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ataca al sistema inmunológico al agotar los linfocitos T CD4+ y predisponer a los pacientes a un mayor riesgo de infecciones oportunistas. Consecuentemente el uso de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) conduce a la restauración de los linfocitos T CD4+ y a la normalización de la respuesta inmune contra patógenos (1,2).

Pero la ciencia médica nos ha demostrado que es un fenómeno particular del linfocito T CD4+ responder con hiper inflamación (2,3). El Síndrome Inflamatorio De Reconstitución Inmunitaria /SIRIS/ es una enfermedad poco conocida y su mecanismo exacto aún no se conoce completamente (3,4).

Es un estado de respuesta hiperinflamatoria desregulada contra infecciones oportunistas que generalmente ocurre en los primeros seis meses de tratamiento de pacientes con VIH/ VIH avanzado (4,5).

Además, en la investigación médica que se realizó sobre la criptococosis relacionada con pacientes con infección avanzada por VIH, se entiende que puede tener el riesgo de presentar Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS en la traducción en inglés y en español

SIRI) como se ha presentado en la tuberculosis y otras infecciones oportunistas en pacientes VIH/ VIH avanzado (5,6).

El Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunitaria (SIRI) es una respuesta inflamatoria exagerada que puede ocurrir en pacientes con VIH/ VIH avanzado poco después de iniciar el tratamiento antirretroviral (TAR). Este síndrome se manifiesta como una exacerbación de las respuestas inflamatorias del cuerpo a infecciones latentes o subclínicas previamente controladas, pero no eliminadas debido a la inmunosupresión.

Cuando se trata específicamente de criptococos en pacientes con VIH avanzado, la criptococosis es una infección oportunista grave causada por el hongo *Cryptococcus neoformans*. Este hongo puede infectar el cerebro y causar meningitis criptocócicas en pacientes inmunocomprometidos, incluyendo aquellos con VIH/ VIH avanzado.

## Reflexiones

Es claro que algunas personas infectadas por el VIH se deterioran rápidamente poco después de iniciar la terapia antirretroviral, a pesar de una supresión viral eficaz. Esta reacción conocida como /SIRIS/ en donde se caracteriza por una inflamación que destruye los tejidos y surge cuando las células T CD4 + resurgen (2,6). En palabras sencillas, una persona infectada con VIH avanzado y tiene deficiencia de células T; cuando las células T recuperan su población y concentración antes o poco después de una infección, se reactiva el sistema inmune y se comporta con falta de orden cuando se instaura tratamiento para la infección o para el virus (VIH) (2,3).

No se comprende bien el papel de la linfopenia en la promoción del desarrollo del /SIRI/ (4,5). Pero existe una posibilidad en la que el ambiente linfopénico altere la función de las células T CD4 + volviéndolas más patógenas (7,8).

Se ha demostrado que los pacientes infectados con VIH y desarrollan /SIRI/ tienen niveles elevados de IL-7 en su suero en comparación con los pacientes que están infectados con VIH, pero no experimentan SIRI. Es claro que la IL-7 promueve la supervivencia de las células T regulando positivamente la expresión de genes antiapoptóticos (9,10). Los genes antiapoptóticos Bcl-2 y Mcl-1 (secuencia 1 de leucemia de células mieloides) son los objetivos principales en células T vírgenes (7,8).

Los productos proteicos codificados por estos genes inhiben las proteínas proapoptóticas Bax y Bak. Así mismo las células T persisten y tiene menos mortalidad, creando un ambiente propio de respuesta

inflamatoria ante su falta de retroalimentación de no accionar mecanismos inflamatorios (9,10). Siendo las infecciones oportunistas una forma de no coordinar bien la respuesta del linfocito T con el macrófago cuando se tiene toma de retrovirales para VIH avanzado (9).

Además, no se observan síntomas relacionados con el SIRI en ratones con deficiencia de células T cuando las células T se transfieren antes o poco después del momento de la infección. SIRI ocurre sólo después de la transferencia de células T CD4 + a ratones linfopénicos que fueron infectados con *M. avium* varios meses antes (9,11).

La prevalencia del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes con VIH avanzado que inician TARGA. Y todo es porque se ha propuesto que el SIRIS es causado por una desregulación de la población en expansión de células T CD4 + específicas ante un patógeno oportunista co- infectante (7,9).

En los últimos años, con la mejora continua de los esfuerzos de detección y diagnóstico; los programas de terapia antirretroviral de alta actividad (TARGA) han demostrado una reducción en la tasa de mortalidad por criptococosis y ha disminuido, pero algunos pacientes desarrollan la enfermedad criptocócica después de iniciar el tratamiento TARGA (7,9).

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS en la traducción en inglés y en español SIRI), se refiere al proceso patológico de daño tisular causado por la reconstitución inmune específica de la criptococosis y un conjunto de manifestaciones clínicas provocadas por la misma (9–11).

La tasa de incidencia del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) varía ampliamente en diferentes informes bibliográficos, dependiendo principalmente de factores como el recuento de células T CD4 +, el área de estudio y las diferentes definiciones de SIRI (9,10).

Estudios retrospectivos han informado que la tasa de incidencia de SIRI es del 10% al 45%. Los síntomas de la mayoría de los pacientes con SIRI aparecen entre 1 y 9 meses después del inicio de TARGA (9,11).

Es un estado de respuesta inmune desregulada y excesiva contra infecciones oportunistas latentes o subagudas que puede ocurrir en hasta un tercio de los pacientes con VIH después del inicio de TARGA (7,11).

Múltiples estudios han encontrado que en pacientes con SIRI, los niveles séricos del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), el factor estimulante de colonias de granulocitos, el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos y el factor de

crecimiento de células endoteliales vasculares están elevados en las primeras etapas de la enfermedad y el recuento de glóbulos blancos en el líquido cefalorraquídeo aumenta, niveles elevados de interferón gamma (IFN $\gamma$ ), TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-4 e IL-8, lo que indica que el cuerpo puede desempeñar la función de presentación de antígenos de los macrófagos, y no puede desempeñar eficazmente la función de eliminación de la respuesta inmune Th1 debido a la falta de asistencia de las células T CD4 + (12,13). Lo que indica que la inmunidad humoral mediada por Th2 del paciente también es defectuosa (13,14).

Siendo la criptococosis una infección oportunista grave común en pacientes con VIH avanzado (11,14). También promueve la acción de desequilibrio entre las citocinas antiinflamatorias y las citocinas proinflamatorias que se produce rápidamente después de la recuperación de la función inmune en pacientes con VIH que inician el tratamiento con TARGA (12,13).

Los pacientes que son VIH positivos y tienen un recuento bajo de células CD4 positivas generalmente comienzan a ver una disminución en la carga viral dentro de las primeras 1 a 2 semanas después del inicio de TARGA. Por lo general, se produce una mejora en los recuentos de CD4 en los primeros tres a seis meses después del inicio de TARGA.

Como se mencionó anteriormente, tener un recuento bajo de CD4 y una infección latente diseminada antes del inicio de TARGA, mejoras rápidas en el recuento de CD4 y la supresión de la infección después del inicio de TARGA son factores de riesgo para SIRI (7,14). El mecanismo subyacente del IRIS es complejo y se cree que se debe a un desequilibrio entre las citocinas antiinflamatorias y las citocinas proinflamatorias que se produce rápidamente después de la recuperación de la función inmune en pacientes con VIH que inician el tratamiento con TARGA (13).

Esto incluye un rápido aumento inicial en los recuentos de células T CD4 positivas de memoria debido a una disminución de la apoptosis y la redistribución de linfocitos de los tejidos linfoides periféricos. A esto le sigue un aumento más lento en el recuento de células T CD4 positivas vírgenes (7,8). Se refleja junto con las células T positivas para CD4 una mejora en las células T positivas para CD8 (7,14).

Para la criptococosis relacionada con el SIDA, el tratamiento anticriptocócico activo, y el inicio oportuno de TARGA pueden reducir la mortalidad del paciente y prolongar su supervivencia (12,13). Sin embargo, hay manifestaciones de inflamación y daño en los pacientes (14).

La criptococosis relacionada con el VIH avanzado, en donde se puede tener posibilidad de crear un SIRIS, se debe reconocer que se tiene una

presentación clínica que puede ser heterogénea y depende del organismo subyacente que causa la infección latente, la ubicación de la infección y la gravedad de la respuesta inflamatoria después de la recuperación inmune (11,14).

## Finalización

Terminamos esta reflexión sobre el diagnóstico de SIRI en donde es un desafío ya que su presentación clínica puede ser similar a los efectos secundarios relacionados con los medicamentos o la progresión de infecciones oportunistas existentes debido a la falta de adherencia o resistencia a los agentes antimicrobianos (11,14). La criptococosis promueve a generar SIRI y es igual de mortal si el paciente desarrollara el SIRI con *P. carinii* y *M. avium* (12,13).

## Aclaración

Por otro lado, es importante señalar que el término "SIDA" (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) ha ido siendo reemplazado en muchos contextos clínicos y científicos por términos más precisos y menos estigmatizantes, como "VIH avanzado" o "infección avanzada por VIH". (ES TIEMPO DE RETIRAR EL TÉRMINO SIDA): Núñez I, Piñeirúa-Menéndez A, Valdés-Ferrer SI. Retiring the term AIDS for more descriptive language. *Lancet HIV*. 2024 Mar;11(3):e195-e198. doi: 10.1016/S2352-3018(23)00331-4. PMID: 38417978.

## Bibliografía

1. Bowen L, Nath A, Smith B. CNS immune reconstitution inflammatory syndrome. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. StatPearls Publishing; 2018 [cited 2023 Nov 13]. p. 167–76. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567803/>
2. Zolopa AR, Andersen J, Komarow L, Sannes I, Sanchez A, Hogg E, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: A multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* [Internet]. 2009 May 18

[cited 2023 Nov 13];4(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19440326/>

3. Schäfer G, Hoffmann C, Arasteh K, Schürmann D, Stephan C, Jensen B, et al. Immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-infected patients presenting with acute AIDS-defining events (toxoplasmosis, Pneumocystis jirovecii-pneumonia): A prospective, randomized, open-label multicenter study (IDEAL-study). *AIDS Res Ther* [Internet]. 2019 Nov 15 [cited 2023 Nov 13];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31729999/>
4. Grant PM, Komarow L, Andersen J, Sereti I, Pahwa S, Lederman MM, et al. Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome in a randomized study of early vs. deferred ART during an opportunistic infection. *PLoS One* [Internet]. 2010 [cited 2023 Nov 13];5(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20617176/>
5. Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 10, *The Lancet Infectious Diseases*. Elsevier; 2010 [cited 2023 Nov 13]. p. 251–61. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1473309910700268/fulltext>
6. Chang CC, Dorasamy AA, Gosnell BI, Elliott JH, Spelman T, Omarjee S, et al. Clinical and mycological predictors of cryptococcosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* [Internet]. 2013 Aug 24 [cited 2023 Nov 13];27(13):2089–99. Available from: [https://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/2013/08240/clinical\\_and\\_mycological\\_predictors\\_of.9.aspx](https://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/2013/08240/clinical_and_mycological_predictors_of.9.aspx)
7. Shelburne S, Hamill R. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Rev*. 2003;5:67–79.
8. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, Worodria W, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings [Internet]. Vol. 8, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2008 [cited 2023 Nov 13]. p. 516–23. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1473309908701841/fulltext>
9. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, Thienemann F, Schutz C, Buyze J, et al. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Nov 15 [cited 2023 Nov 13];379(20):1915–25. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1800762>
10. Bowen L, Nath A, Smith B. CNS immune reconstitution inflammatory syndrome. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2018. p. 167–76.
11. Behrens GMN, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Immune Reconstitution Syndromes in Human Immunodeficiency Virus Infection Following Effective Antiretroviral Therapy. *Immunobiology*. 2000 Aug 1;202(2):186–93.
12. Lisco A, Lange C, Manion M, Kuriakose S, Dewar R, Gorelick RJ, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome drives emergence of HIV drug resistance from multiple anatomic compartments in a person living with HIV. *Nat Med* 2023 296 [Internet]. 2023 Jun 15 [cited 2023 Nov 13];29(6):1364–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02387-4>
13. Lai RPJ, Meintjes G, Wilkinson KA, Graham CM, Marais S, Van Der Plas H, et al. HIV–tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome is characterized by Toll-like receptor and inflammasome signalling. *Nat Commun* 2015 61 [Internet]. 2015 Sep 24 [cited 2023 Nov 13];6(1):1–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/ncomms9451>
14. Brienze VMS, André JC, Liso E, Vlasova-St. Louis I. Cryptococcal Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: From Blood and Cerebrospinal Fluid Biomarkers to Treatment Approaches. *Life* 2021, Vol 11, Page 95 [Internet]. 2021 Jan 27 [cited 2023 Nov 13];11(2):95. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-1729/11/2/95/htm>